

Die Fragmentierung von (Chinuclidyl-2-)-phenyl-
ketoxim. Zur Gültigkeit der Bredt'schen Regel
bei energiereichen Zwischenstufen

Teildruck der
INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Würde eines Doktors der Philosophie
vorgelegt der
Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

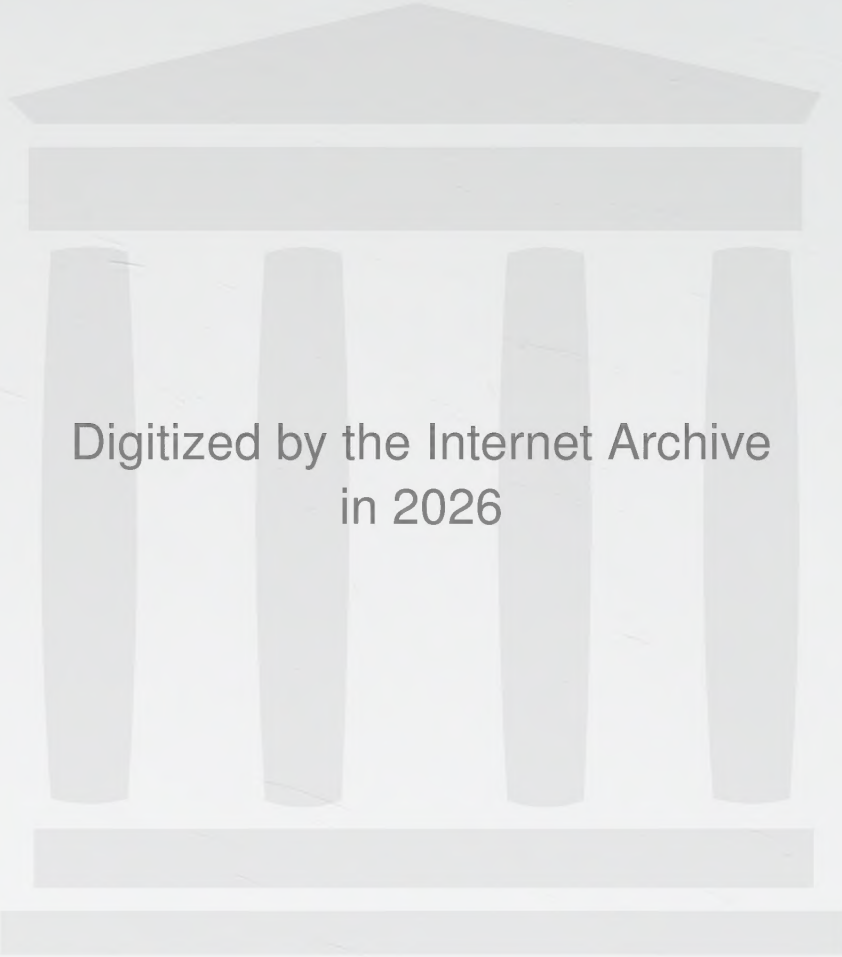
von

ALEXANDER A. F. SIEBER

aus Basel

1965

Basel
Buchdruckerei Birkhäuser AG
1967



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546706_0078

Die Fragmentierung von (Chinuclidyl-2-)-phenyl-
ketoxim. Zur Gültigkeit der Bredt'schen Regel
bei energiereichen Zwischenstufen

Teildruck der
INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Würde eines Doktors der Philosophie
vorgelegt der
Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von

ALEXANDER A. F. SIEBER

aus Basel

Basel
Buchdruckerei Birkhäuser AG
1967

Genehmigt von der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
auf Antrag der Herren Prof. Dr. C. A. GROB und Dr. T. REICHSTEIN.

Basel, den 2. März 1965.

Prof. Dr. H. ANNAHEIM
Dekan

Herrn ALEXANDER A. F. SIEBER wurde von der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel am 2. März 1965 erlaubt, diesen Teildruck seiner am 2. März 1965 genehmigten Inauguraldissertation drucken zu lassen. Die vollinhaltliche Arbeit mit dem Titel:

*«Die Fragmentierung und Beckmann-Umlagerung einiger
cyclischer α -Aminoketoxime»*

kann eingesehen oder entliehen werden:

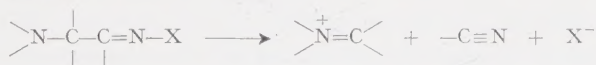
1. im Institut für Organische Chemie der Universität Basel;
2. in der Universitätsbibliothek Basel;
3. in der Schweizerischen Landesbibliothek in Bern.



Fragmentierung von α -Aminoketoximen. V. Teil.
(2-Chinuclidinyl)-phenyl-ketoxim. Zur Gültigkeit der BREDT'schen
Regel bei energiereichen Zwischenstufen

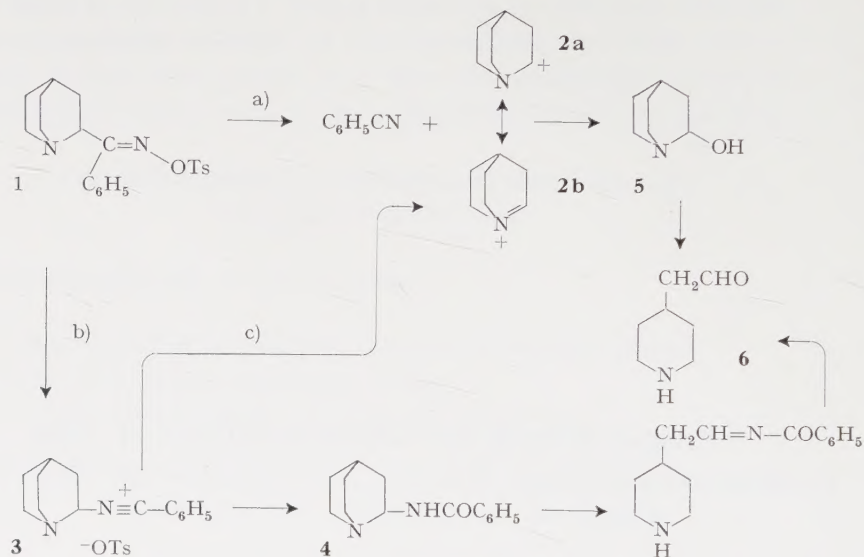
Fragmentierungsreaktionen, 18. Mitteilung [1]

Bei allen bisher untersuchten cyclischen und acyclischen α -Aminoketoxim-Derivaten trat in polaren Lösungsmitteln nur Fragmentierung zu Imonium-Salzen und Nitrilen auf [2] [3] [4] [5].



Da die Reaktionsgeschwindigkeit (RG) der Fragmentierung jeweils bedeutend grösser war als diejenige der BECKMANN-Umlagerung sterisch gleichwertiger, d.h. homomorpher, Ketoxim-Derivate ohne α -Aminogruppe, wurde angenommen, dass die Fragmentierung nach dem sog. synchronen Mechanismus erfolgt, die C-C- und N-X-Bindungen also gleichzeitig gelöst werden. Der Vergleich sterisch unterschiedlicher α -Aminoketoxime zeigte ferner, dass die räumliche Anordnung der fünf beteiligten Atomzentren die RG enorm beeinflusst.

Es war nun von Interesse, auch solche α -Aminoketoxime zu untersuchen, deren Fragmentierung aus sterischen Gründen erschwert oder unmöglich erscheint. So sollte die Fragmentierung von *anti*-(2-Chinuclidinyl)-phenyl-ketoxim-*p*-toluolsulfonat (**1**)¹⁾ zu Benzonitril und dem Chinuclidinyl-(2)-Kation (**2**) gemäss a) erschwert sein, weil letzteres nur formal ein Mesomerie-stabilisiertes Imonium-Ion **2a** $\longleftrightarrow$ **2b** darstellt. Die Geometrie dieses bicyclischen Systems verhindert bekanntlich die Ausbildung einer Doppelbindung am Brückenkopf (BREDTSche Regel [6]). Das Kation **2** sollte daher eher die Eigenschaften eines sekundären Carbonium-Ions **2a** besitzen und eine entsprechend geringere elektrofuge Aktivität [3] aufweisen. Dazu kommt, dass sich das Elektronenpaar am Chinuclidin-Stickstoffatom nicht coplanar mit der zu lösenden C-C-Bindung einstellen kann, wie es für die optimale Unterstützung der Reaktion erforderlich wäre [4].



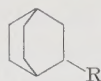
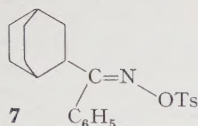
Da die BREDTSche Regel nicht notwendigerweise für aktivierte Komplexe und energiereiche Zwischenstufen gilt²⁾, stellte sich die Frage, ob das α -Aminoketoxim-tosylat **1** gleichwohl eine direkte Fragmentierung gemäss a) oder eher eine BECKMANN-Umlagerung über das Nitrilium-Ion **3** zu N-(2-Chinuclidinyl)-benzamid (**4**)³⁾ erleiden würde. Es war auch mit einer Spaltung des Nitrilium-Ions **3** gemäss c) zu rechnen [7] unter Bildung von Benzonitril und des Chinuclidinyl-(2)-Kations (**2**), bzw. dessen Folgeprodukte, nämlich 2-Chinuclidinol (**5**) oder des tautomeren (4-Piperidyl)-acetaldehyds (**6**). Das Amid **4** ist ein Derivat eines α -Diamins. Es war daher eine relativ leichte Spaltung in das Benzoylimin des Piperidylacetaldehyds und Hydrolyse zum Aldehyd **6** zu erwarten.

1) Der üblichen Konvention folgend, wird dasjenige Isomere als *anti*- bzw. *syn*-Form bezeichnet, dessen erstgenannter Substituent *trans*- bzw. *cis*-ständig zur Hydroxylgruppe angeordnet ist.

2) Normalerweise wird die BREDTSche Regel nur auf Molekeln im Grundzustand angewandt [6].

3) Zum Mechanismus der BECKMANN-Umlagerung vgl. [7].

Im Falle der direkten Fragmentierung a) sollte neben Benzonitril ebenfalls 2-Chinuclidinol (**5**)⁴⁾ oder dessen Folgeprodukt, der Piperidylacetaldehyd **6** entstehen. Zudem sollte, wie bei anderen synchronen Fragmentierungen, die RG des α -Amino-ketoxim-tosylats **1** im Vergleich zu der des homomorphen [Bicyclo[2.2.2]octyl-(2)]-phenyl-ketoxim-tosylats (**7**) erhöht sein. Im folgenden wird über die Bestimmung der Produkte und RG der Solvolyse der Ketoximtosylate **1** und **7** in verschiedenen Lösungsmitteln berichtet.



R =	R =
8 COC_6H_5	14 COOH
9 CN	15 CONH_2
10 $\text{C(=NH)C}_6\text{H}_5$	16 NHCOOCH_3
11 $\text{C(=NOH)C}_6\text{H}_5$	17 NH_2
12 NHCOC_6H_5	18 $\text{N=C(C}_6\text{H}_5\text{)OC}_6\text{H}_5$
13 CONHC_6H_5	

Die Herstellung von *anti*-(2-Chinuclidinyl)-phenyl-ketoxim (**1**, H statt Ts) ist in einer früheren Arbeit beschrieben worden [9]. Die *anti*-Konfiguration folgt aus der Bildung eines tiefgrünen Kupferkomplexes⁵⁾. Wie nämlich früher mitgeteilt wurde [10], sind nur diejenigen α -Aminoketoxime zur Bildung solcher Komplexe befähigt, deren Hydroxylgruppe *trans*-ständig zur Aminogruppe angeordnet ist. Die *anti*-Konfiguration **1** folgt ebenfalls aus dem Vergleich mit dem homomorphen [Bicyclo[2.2.2]octyl-(2)]-phenyl-ketoxim (**7**, H statt Ts), wie anschliessend gezeigt wird. Die Umsetzung des Natriumsalzes des Oxims **1** (H statt Ts) mit *p*-Toluolsulfonsäurechlorid lieferte das *anti*-Oximtosylat **1**.

Das zur Herstellung des homomorphen Ketoximtosylats **7** benötigte Keton **8** wurde durch Umsetzung des bekannten 2-Cyano-bicyclo[2.2.2]octans (**9**) [11] mit Phenylmagnesiumbromid und Hydrolyse des zunächst gebildeten Ketimins **10** synthetisiert. Den ersten Hinweis für die *anti*-Konfiguration des Oxims **11** (= **7**, H statt Ts) brachte die relativ kurzwellige UV.-Absorption bei 225 nm, wie sie bei anderen *anti*-Alkyl-phenyl-ketoximen [5] [10] beobachtet wird. Den endgültigen Beweis lieferte die BECKMANN-Umlagerung des Tosylats **7** in wässrigem Tetrahydrofuran, welche ausschliesslich zum bekannten N-[Bicyclo[2.2.2]octyl-(2)]-benzamid (**12**) [12] führte⁶⁾. Um die Struktur dieser Verbindung sicherzustellen und diejenige des isomeren Bicyclo[2.2.2]octan-2-carbonsäureanilids (**13**) auszuschliessen, wurden beide auf eindeutigen Wege hergestellt.

Zu diesem Zweck wurde Bicyclo[2.2.2]octan-2-carbonsäure (**14**) über das Amid **15** zum Urethan **16** abgebaut, dessen Hydrolyse das bekannte 2-Amino-bicyclo[2.2.2]octan (**17**) [14] ergab. Das N-Benzoyl-Derivat **12** dieses Amins war mit dem BECKMANN-Umlagerungsprodukt des Tosylats **7** identisch, nicht aber das Anilid **13**.

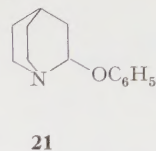
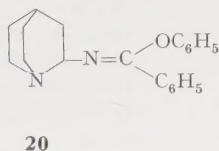
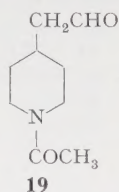
Solvolysen. – Beim Erwärmen von (2-Chinuclidinyl)-phenyl-ketoxim-tosylat (**1**) in 80-proz. Äthanol entstand in 72% Ausbeute N-(2-Chinuclidinyl)-benzamid (**4**).

⁴⁾ Im Alkaloid Ajmalin soll ein stabiles 2-Chinuclidinol-System enthalten sein [8].

⁵⁾ Mit Schwefelwasserstoff wird das ursprüngliche Oxim zurückerhalten.

⁶⁾ Zum «*trans*-Prinzip» der BECKMANN-Umlagerung vgl. [13].

Ausserdem wurden 8% Benzonitril, 10% Benzamid und 5% Äthylbenzoat sowie eine amorphe Aminoaldehyd-Fraktion erhalten. Es gelang aber nicht, den Aminoaldehyd oder ein Salz desselben in reiner Form zu isolieren, da jeweils eine spontane Polymerisation eintrat. Die gleiche Fraktion entstand bei der Solvolyse des Tosylats **1** in wässrigem Tetrahydrofuran neben 17% Benzonitril. Hauptprodukt (75%) war wiederum das Amid **4**. Da die Aminoaldehyd-Fraktion auch durch weitere Hydrolyse des Amids **4** gebildet wird, wurde vermutet, dass es sich um den instabilen (4-Piperidyl)-acetaldehyd (**6**) handelt⁷⁾. Diese Vermutung wird durch die Tatsache gestützt, dass sein N-Acetylderivat **19** durch Erhitzen des N-(2-Chinuclidinyl)-benzamids (**4**) mit Acetanhydrid neben Benzamid entsteht.



Wird schliesslich (2-Chinuclidinyl)-phenyl-ketoxim-tosylat (**1**) in wasserfreiem Phenol erwärmt, so entstehen 74% des Iminophenyläthers **20** neben 16% 2-Phenoxychinuclidin (**21**) und Benzonitril. Die Struktur des Iminoäthers **20** folgt aus der Bildung von N-(2-Chinuclidinyl)-benzamid (**4**), Phenylbenzoat und Benzamid bei der Hydrolyse.

Die Solvolyse des homomorphen [Bicyclo[2.2.2]octyl-(2)]-phenyl-ketoxim-tosylats (**7**) in 80-proz. Äthanol lieferte praktisch ausschliesslich BECKMANN-Umlagerungsprodukte, nämlich N-[Bicyclo[2.2.2]octyl-(2)]-benzamid (**12**) und den entsprechenden Iminoäther **18**. Im Rohprodukt dieser Solvolyse konnten IR.-spektroskopisch nur Spuren (< 1%) von Benzonitril nachgewiesen werden. Somit tritt praktisch keine Fragmentierung auf.

Tabelle 1. *RG-Konstanten erster Ordnung der Tosylate **1** und **7**, $c = 0,001$ M, Triäthylamin $c = 0,002$ M mittlere Abweichung < ($\pm$) 1%*

Substrat	Lösungsmittel	T (°C)	$k \cdot 10^4$ (s ⁻¹)	$E^\ddagger$ kcal/Mol	$S^\ddagger$ cal/°C
1	80-proz. Äthanol	23,1	5,33	22,25	- 0,37
		30,6	13,6 ^{a)}		
		40,1	43,7		
	100-proz. Äthanol	40,1	13,7		
7	80-proz. Äthanol	23,1	2,63	21,75	- 3,51
		30,6	6,59		
		40,1	19,7		
	100-proz. Äthanol	40,1	3,31		

a) mit 4 Moläquiv. NaOH: 13,3

⁷⁾ Zahlreiche Versuche zur Herstellung von (4-Piperidyl)-acetaldehyd (**6**) führten immer zu ähnlichen, höhermolekularen Fraktionen. Es muss daher angenommen werden, dass dieser Aminoaldehyd eine autokatalysierte Aldol- oder andere Selbst-Kondensation erleidet.

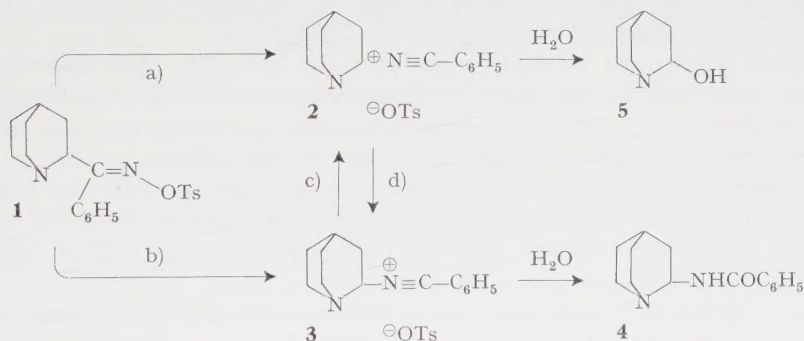
Die RG-Konstanten von (2-Chinuclidinyl)-phenyl-ketoxim-tosylat (**1**) und von [Bicyclo[2.2.2]octyl-(2)]-phenyl-ketoxim-tosylat (**7**) wurden in 80-Vol.-proz. und in 100-proz. Äthanol bestimmt, und zwar in Gegenwart von 2 Moläquivalenten Triäthylamin oder 4 Moläquivalenten Natriumhydroxid. Diese Zusätze hatten keinen Einfluss auf die RG-Konstanten. Die bei drei Temperaturen konduktometrisch gemessenen Konstanten erster Ordnung und die zugehörigen Aktivierungsparameter sind in Tabelle 1 aufgeführt. Tabelle 2 enthält einen Vergleich der RG-Konstanten der Tosylate **1** und **7**.

Tabelle 2. Relative RG-Konstanten k_{rel} des Tosylates **1**, bezogen auf k_{rel} von **7** = 1

	T (°C)		
	23,1	30,6	40,1
k_{rel} 80-proz. Äthanol	2,02	2,06	2,21
k_{rel} 100-proz. Äthanol	—	—	4,14

Diskussion. – Die Solvolyse des (2-Chinuclidinyl)-phenyl-ketoxim-tosylats (**1**) führt hauptsächlich zum umgelagerten Amid **4**. Ausserdem entstehen aber die aus einer *Fragmentierung* zu erwartenden Produkte, nämlich 10–20% Benzonitril sowie (4-Piperidyl)-acetyldehyd (**6**), das Folgeprodukt des Chinuclidyl-(2)-Kations (**2**). Im Falle des homomorphen Tosylats entsteht nur BECKMANN-Umlagerungsprodukt.

Die Kernfrage lautet nun, ob die Fragmente Benzonitril und Chinuclidinyl-(2)-Kation *direkt* aus dem Aminotosylat **1** durch synchrone Fragmentierung gemäss Weg a) entstehen oder *indirekt* über das durch Umlagerung gebildete Nitrilium-Ion **3** gemäss Weg b) und c) im folgenden Schema.



Diese Frage kann nur unter Berücksichtigung der relativen RG des Aminotosylats **1** und seines Homomorphen **7** entschieden werden. Würde sich nämlich das Aminotosylat **1** im RG-bestimmenden Schritt gemäss b) umlagern⁸⁾, so sollte es eher langsamer reagieren als das homomorphe Tosylat **7**, und zwar wegen des Elektronenziehenden-*I*-Effektes des Stickstoffatoms an C α ⁹⁾. Das Aminotosylat **1** reagiert aber

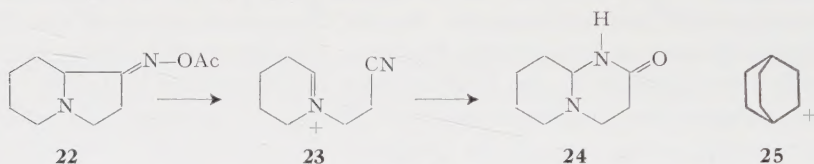
⁸⁾ Für die vorliegende Diskussion ist belanglos, ob bei der BECKMANN-Umlagerung das Nitrilium-Ion direkt entsteht, oder indirekt über das umgelagerte Iminotosylat, wie es kürzlich vorgeschlagen wurde [7].

⁹⁾ Elektronenziehende Substituenten in der wandernden Gruppe setzen die Umlagerungsgeschwindigkeit herab. Vgl. [7] sowie die ausgezeichnete Übersicht von P. A. S. SMITH [15].

2- bis 4mal rascher als **7** (Tabelle 2). Die grössere RG von **1** kommt trotz der geringeren Aktivierungsenergie und dank einer positiveren Aktivierungsentropie zustande (Tabelle 1). Da aus sterischen Gründen eine Unterstützung der Ionisation durch das benachbarte Stickstoffatom für das Aminotosylat **1** kaum in Frage kommt, muss die synchrone Fragmentierung gemäss a) ernstlich in Betracht gezogen werden.

Ist aber dieser Mechanismus für die grössere RG des Aminotosylats **1** verantwortlich, so sollten mindestens zwei- bis viermal soviel Benzonitril und Chinuclidinyl-(2)-Kation (**2**) entstehen wie Umlagerungsprodukt **3**. Statt der berechneten 66 bis 80% Benzonitril entstehen aber nur 10–20%, dafür umsomehr Amid **4**.

Eine plausible Erklärung für diese Diskrepanz liefert eine Rekombination des grössten Teils des Benzonitrils mit dem Kation **2** zum Nitrilium-Ion **3**, dem Vorläufer des Amids **4** (Weg d) in obigem Schema). Eine derartige Fragmentierungs-Rekombinationsreaktion wurde kürzlich beim 1-Oxo-octahydroindolizinoxim-acetat (**22**) nachgewiesen [4]¹⁰). In diesem Fall rekombiniert sich das primär entstandene Imonium-Ion **23** zum Lactam **24**. Dadurch wird eine direkte BECKMANN-Umlagerung des Aminotosylats **22** vorgetäuscht¹¹).



Nach dieser Auffassung wäre die synchrone Fragmentierung zwar die Hauptreaktion des α -Aminotosylats **1**; doch ist die RG im Vergleich zu normalen Aminotosylaten enorm herabgesetzt, indem letztere durchschnittlich 10^6 -mal so rasch reagieren wie die homomorphen Verbindungen [2] [3] [4] [5].

Die Erniedrigung der Reaktivität ist in erster Linie der eingangs erwähnten sterischen Hinderung der Mesomerie im Chinuclidinyl-(2)-Kation (**2**) zuzuschreiben. Da die Fragmentierung nicht unterdrückt wird, muss geschlossen werden, dass das Chinuclidinyl-(2)-Kation immer noch eine Stabilisierung erfährt, welche im homomorphen Bicyclo[2.2.2]octyl-(2)-Kation (**25**) fehlt. Dies gilt auch für den Fall, dass die Bildung von Benzonitril und Chinuclidinyl-(2)-Kation auf dem Wege b), c), d.h. über das Nitrilium-Ion **3** erfolgt, denn das homomorphe Tosylat **7** liefert praktisch kein Benzonitril und Folgeprodukt des Kations **25**.

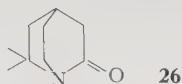
Daraus folgt, dass die BREDTSCHE Regel für energiereiche Zwischenstufen nicht mehr streng gilt.

Der Nachweis einer gewissen Delokalisation des Elektronenpaares am Brückenkopf des Chinuclidinyl-(2)-Kations gemäss **2a** $\longleftrightarrow$ **2b** ist besonders bemerkenswert, weil eine Überlappung der betreffenden Orbitale des Stickstoff- und Kohlenstoff-Atoms in Modellbetrachtungen praktisch ausgeschlossen erscheint. Die stereo-elektronischen Verhältnisse entsprechen denjenigen im 6,6-Dimethyl-2-chinuclidinon (**26**), dessen Amid-Mesomerie stark gehindert ist [17]. Eine Delokalisation sollte aber im Kation

¹⁰) Dort als 1-Keto-octahydropyrrocolinoxim-acetat bezeichnet, was den heutigen IUPAC-Nomenklaturregeln nicht mehr entspricht (*Anmerkung der Redaktion*).

¹¹) Fragmentierungs-Rekombination tritt auch im System $N-C-C-C-X \rightarrow N=C+C=C+X^-$ auf [16].

2 in Anbetracht des grösseren Elektronenzuges eines Carbonium-Ion-Zentrums ausgeprägt sein.



Mit der Isolierung von 2-Phenoxychinuclidin (**21**) ist die Existenz des Chinuclidinyl-(2)-Kations (**2**) auch präparativ erwiesen. Damit ist erstmals ein Derivat des instabilen 2-Chinuclidinols (**5**) isoliert worden¹²⁾. Mit anderen Nucleophilen wie Methanol und Thiophenol wird das Kation **2** ebenfalls abgefangen. Die gebildeten 2-heterosubstituierten Chinuclidine besaßen zwar die erwarteten Eigenschaften, doch gelang die Isolierung in reiner Form wegen ihrer grossen Empfindlichkeit bisher nicht.

Wir danken der CIBA AKTIENGESellschaft, Basel, für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Die Smp. wurden auf einem KOFLER-Block bestimmt und sind korrigiert. Fehlergrenze unterhalb $200^\circ \pm 1^\circ$, darüber $\pm 2^\circ$. Die Siedepunkte sind nicht korrigiert.

Synthesen. – (2-Chinuclidinyl)-phenyl-ketoxim-tosylat (**1**). 10,0 g (43,5 mMol) getrocknetes (2-Chinuclidinyl)-phenyl-ketoxim [9] wurden in 200 ml heissem abs. Benzol gelöst. Zur abgekühlten Lösung wurden 4 g (ca. 4 Äqu.) mit abs. Benzol gewaschenes Natriumhydrid («FLUKA», 50-proz. Suspension in Öl), gegeben und nachdem die heftige Wasserstoffentwicklung abgeklungen war, das Gemisch noch eine Stunde unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf -5° wurden zum Gemisch 8,3 g (43,5 mMol) reinstes Tosylchlorid in 50 ml abs. Äther getropft und anschliessend 2 Std. bei 0° gerührt. Dann wurde durch *Supercel* abgenutscht, der Rückstand mit Methylenchlorid nachgewaschen und das fast farblose Filtrat im Rotationsverdampfer in der Kälte eingengt, bis ein Kristallbrei entstand. Dieser wurde in kaltem Aceton aufgeschlämmt, die Kristallmasse abgenutscht und mit Petroläther gewaschen. Ausbeute: 13,4 g. – Nach zweimaligem Einengen der Mutterlauge liessen sich noch weitere 1,9 g reines (2-Chinuclidinyl)-phenyl-ketoxim-tosylat (**1**), total also 15,3 g (92%), gewinnen. Aus Methylenchlorid-Petroläther feine dünne Nadeln, Smp. $100\text{--}101^\circ$.

$C_{21}H_{24}O_3N_2S$ (384,50) Ber. C 65,60 H 6,29 N 7,29% Gef. C 65,75 H 6,24 N 7,45%

Das Tosylat war nur bei -30° längere Zeit haltbar.

[Bicyclo[2.2.2]octyl-(2)]-phenyl-keton (**8**). In einem Vierhalskolben mit Rührer, Kühler, Tropftrichter und Gaseinleitungsrohr wurde aus 10 g (0,41 Mol) Magnesium und 65 g (0,41 Mol) Brombenzol in 200 ml abs. Äther Phenylmagnesiumbromid hergestellt. Nach dem Abkühlen auf -15° wurde unter Stickstoff eine Lösung von 30 g (0,22 Mol) 2-Cyano-bicyclo[2.2.2]octan in 50 ml abs. Äther langsam zutropft und das Reaktionsgemisch über Nacht bei Zimmertemperatur gerührt. Nach dem Abdestillieren des Äthers wurden 200 ml abs. Benzol zugegeben und das Gemisch 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wurde mit 350 ml 2N HCl zersetzt und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die Benzol- und CH_2Cl_2 -Lösungen wurden vereinigt, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. In der Kälte kristallisierten 32,9 g Keton **8** in grossen Prismen, Smp. $91\text{--}92^\circ$. Nach weiterem Einengen der Mutterlauge konnten noch 5 g Keton **8** (Smp. $86\text{--}88^\circ$), total also 37,9 g (80%), gewonnen werden. Aus Äthanol Smp. $91\text{--}92^\circ$.

$C_{15}H_{18}O$ (214,31) Ber. C 84,07 H 8,47% Gef. C 84,23 H 8,61%

[Bicyclo[2.2.2]octyl-(2)]-phenyl-ketoxim (**11**). 28,6 g (0,133 Mol) [Bicyclo[2.2.2]octyl-(2)]-phenyl-keton und 23,5 g (0,338 Mol) Hydroxylamin-hydrochlorid wurden in 570 ml Methanol aufgeschlämmt und langsam 148 g (2,64 Mol) KOH zugefügt. Nach einstündigem Kochen unter Rückfluss wurden weitere 23,5 g NH_2OH , HCl zugegeben und 10 Std. erhitzt. Das Reaktionsgemisch

¹²⁾ In neuester Zeit ist es GASSMANN und FOX [18] gelungen, das 2-Methoxychinuclidin in Form des Methojodids zu isolieren.

wurde im Vakuum stark eingeeengt, mit 200 ml Wasser verdünnt, mit konz. HCl neutralisiert und dreimal mit je 50 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden zweimal mit je 50 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Die Lösung wurde in der Wärme auf ca. 70 ml eingeeengt. Beim Abkühlen kristallisierten 26,3 g (86%) des Oxims **11** in feinen weissen Nadeln, Smp. 186–188°. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methylenchlorid-Petroläther, Smp. 190–191°.

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{ON}$ (229,32) Ber. C 78,56 H 8,35 N 6,11% Gef. C 78,66 H 8,43 N 6,09%

[*Bicyclo*[2.2.2]octyl-(2)]-phenyl-ketoxim-tosylat (**7**) wurde wie Tosylat **1** hergestellt. Aus abs. Äther verfilzte farblose Nadeln, Smp. 100,5–101,5°, Ausbeute 86%. Die Verbindung ist nur bei –30° haltbar.

$\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{O}_3\text{NS}$ Ber. C 68,91 H 6,57 N 3,65 S 8,36%
(383,51) Gef. „ 68,66 „ 6,62 „ 3,64 „ 8,26%

Umlagerung von (2-*Bicyclo*[2.2.2]octyl)-phenylketoxim-tosylat (**7**). 1,53 g (4,0 mMol) Tosylat **7** und 200 mg (5,0 mMol) NaOH wurden bei 40° in 40 ml 80-proz. Äthanol gelöst. Nach 1 Std. wurde Äthanol im Rotationsverdampfer vorsichtig entfernt und die zurückbleibende trübe wässrige Lösung mit Methylenchlorid mehrmals extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über Kaliumcarbonat getrocknet und eingedampft. Der zum Teil kristalline Rückstand (952 mg) wurde mit je 10 ml warmem Petroläther dreimal ausgewaschen und das zurückbleibende N-(2-*Bicyclo*[2.2.2]octyl)-benzamid (**12**), 350 mg (38%), aus Benzol kristallisiert. Feine Nadeln, Smp. 177–178°. (Lit. [12] 178–179°).

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{ON}$ (229,33) Ber. C 78,56 H 8,35 N 6,11% Gef. C 78,27 H 8,36 N 5,86%

Die Petroläther-Lösung wurde eingeeengt und auf einer neutralen Aluminiumoxid-Säule (WOELM, Akt. I) mit Petroläther chromatographiert. Die ersten Fraktionen enthielten 39 mg (6,5%) Benzoesäure-äthylester, welcher durch Verseifung zu Benzoesäure identifiziert wurde. Die folgenden Fraktionen enthielten 319 mg (31%) Äthyl-N-(2-bicyclo[2.2.2]octyl)-benzimidat (**20**) als farbloses Öl. Dieses wurde zur Analyse bei 120°/0,1 Torr. destilliert. IR.-Spektrum (Film): 6,00 μ (C=N).

$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{ON}$ (257,38) Ber. C 79,33 H 9,01 N 5,44% Gef. C 80,07 H 9,26 N 5,41%

Durch weiteres Eluieren mit Petroläther-Methanol (5:1) wurden weitere 201 mg (22%) Amid **12** erhalten. Die Umlagerung verläuft somit zu 97,5%.

Bicyclo[2.2.2]octan-2-carbonsäureamid (**15**). 0,872 g (6,45 mMol) 2-Cyano-bicyclo[2.2.2]octan wurden in 5 ml konz. Schwefelsäure gelöst und 14 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Die gelbliche Lösung wurde mit 10 g Eis versetzt, worauf sich sofort ein weisser Niederschlag bildete. Das Reaktionsgemisch wurde fünfmal mit je 20 ml Methylenchlorid extrahiert und die vereinigten Extrakte zweimal mit je 30 ml 10-proz. KHCO_3 -Lösung gewaschen. Die wässrigen Phasen wurden noch einmal mit Methylenchlorid extrahiert, die Extrakte vereinigt, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Zur Reinigung wurde das Rohprodukt (0,94 g) bei 180°/12 Torr sublimiert, wobei 0,68 g (69%) *Bicyclo*[2.2.2]octan-2-carbonsäureamid vom Smp. 178–180° erhalten wurden. Aus Methylenchlorid-Petroläther glänzende Schuppen, Smp. 179–180°.

$\text{C}_9\text{H}_{15}\text{ON}$ (153,23) Ber. C 70,55 H 9,87 N 9,14% Gef. C 70,55 H 10,00 N 9,10%

Aus dem Rückstand der ersten Sublimation konnten nach einer weiteren Sublimation und Kristallisation noch 9% des Amids **15** vom Smp. 166–173° erhalten werden.

N-[*Bicyclo*[2.2.2]octyl-(2)]-carbaminsäure-methylester (**16**). 3,70 g (0,024 Mol) *Bicyclo*[2.2.2]octan-2-carbonsäureamid wurden in 10 ml Methanol aufgeschlämmt und eine Lösung von 1,15 g (0,05 Mol) Natrium in 25 ml Methanol zugegeben. Bei –10° wurden 4 g (0,025 Mol) Brom zuge tropft, darauf 15 Min. unter Rückfluss erhitzt und nach dem Abkühlen das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wurde in Chloroform aufgenommen, zur Abtrennung der anorganischen Salze filtriert und das Filtrat eingedampft. Rückstand: 4,25 g (97%) N-[*Bicyclo*[2.2.2]octyl-(2)]-carbaminsäure-methylester, Smp. 108–112°. Aus Benzol-Petroläther Prismen, Smp. 111,5–113°.

$\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N}$ (183,25) Ber. C 65,54 H 9,35 N 7,64% Gef. C 65,74 H 9,39 N 7,74%

2-Amino-bicyclo[2.2.2]octan (**17**). 1,50 g (8,2 mMol) N-[*Bicyclo*[2.2.2]octyl-(2)]-carbaminsäure-methylester wurden mit 1,25 g (8,4 mMol) Phtalsäureanhydrid 45 Min. bei 250° geschmolzen.

Nach 35 Min. war die CO_2 -Entwicklung, die bei 210° einsetzte, beendet. Die abgekühlte Schmelze wurde in Chloroform aufgenommen, die Lösung mit 10-proz. KHCO_3 -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und aus Benzol-Petroläther kristallisiert. Ausbeute: 2,1 g des *substituierten Phthalimids*, Smp. $144\text{--}147^\circ$. Nach weiterer Umkristallisation, Smp. $147\text{--}148^\circ$.

350 mg (1,37 mMol) dieses Phthalimids wurden mit 200 mg (4 mMol) Hydrazinhydrat (100%, *purum* «FLUKA») in 6 ml Äthanol 1 Std. auf 75° erwärmt. Die hierbei entstandene weisse Gallerte wurde 15 Min. mit 15 ml 2N HCl auf dem Dampfbad digeriert, abgekühlt und das unlösliche Phthalylhydrazid abfiltriert. Das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit warmem Äthanol viermal extrahiert, die Extrakte eingedampft und schliesslich das 2-Amino-bicyclo[2.2.2]octan wie üblich aus dem Salz isoliert. Ausbeute: 151 mg (91% bezogen auf das Urethan **16**). Weisse, stark flüchtige Kristalle, Smp. $114\text{--}136^\circ$. Nach der Sublimation, Smp. $129\text{--}135^\circ$ (Lit. [20]: $138\text{--}140^\circ$).

Pikrat von 17: Aus Äthanol, Smp. $220\text{--}221^\circ$ (Zers.) (Lit. [14]: Smp. $222\text{--}223^\circ$).

N-(Bicyclo[2.2.2]octyl-(2))-benzamid (**12**). 2-Amino-bicyclo[2.2.2]octan wurde in Benzol-Pyridin mit Benzoylchlorid in 92% Ausbeute zum Amid **12** umgesetzt. Aus Äthanol-Wasser verfilzte Nadeln, Smp. $177\text{--}178^\circ$ (Lit. [12]: $178\text{--}179^\circ$). Das Amid ergab keine Smp.-Depression mit dem aus der Solvolysse des Tosylates **7** gewonnenem Material. Die IR.-Spektren, sowie das Verhalten bei der Dünnschichtchromatographie, waren bei beiden Amiden ebenfalls identisch.

N-(Bicyclo[2.2.2]octyl-(2))-carbonsäure-anilid (**13**). Bicyclo[2.2.2]octan-2-carbonsäure (**4**) [12] wurde mit Thionylchlorid ins Säurechlorid übergeführt und dieses wie üblich mit Anilin umgesetzt. Ausbeute 98%, Smp. $146\text{--}148^\circ$. Aus Äthanol-Wasser Smp. $152\text{--}153^\circ$, nach Sublimation Smp. $155\text{--}155,5^\circ$.

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{ON}$ (229,32) Ber. C 78,56 H 8,35 N 6,11% Gef. C 78,28 H 8,39 N 6,07%

Präparative Solvolysen. – (2-Chinuclidinyl)-phenyl-ketoxim-tosylat (**1**). – a) In «80-proz.» Äthanol. 3,0 g (7,8 mMol) reinstes Tosylat **1** wurden in 100 ml 80-proz. Äthanol bei 40° unter Zusatz einiger Tropfen Chloroform und 310 mg (7,8 mMol) NaOH gelöst und anschliessend $\frac{1}{2}$ Std. bei 40° gerührt. Die leicht gelbliche Lösung wurde bei 0° mit etwas konz. HCl schwach kongosauer gestellt und im Rotationsverdampfer zur Entfernung des Alkohols vorsichtig (um Verluste von Benzonitril zu vermeiden) eingengt. Die trübe wässrige Lösung wurde dreimal mit Äther extrahiert, der Extrakt über Na_2SO_4 getrocknet und die stark eingengte Lösung durch eine kurze neutrale Alox-Säule filtriert. Nachwaschen mit Äther lieferte total 123 mg eines Gemisches gleicher Teile von Benzonitril und Benzoessäure-äthylester (entsprechend 7,6% Nitril und 5,2% Ester), wie gas-chromatographisch festgestellt wurde. Das IR.-Spektrum war identisch mit demjenigen eines Vergleichsgemisches. Mit konz. HCl wurde das Gemisch quantitativ zu Benzoessäure hydrolysiert. Von der Alox-Säule wurden schliesslich mit Chloroform 92 mg (9,7%) Benzamid eluiert.

Zur Isolierung der Basen wurde die obige saure wässrige Lösung mit Pottasche gesättigt und mit Chloroform erschöpfend extrahiert. Nach dem Trocknen über K_2CO_3 wurde der Extrakt eingedampft. Aus dem Rückstand (1,54 g), welcher den polymerisierten (4-Piperidyl)-acetaldehyd (**6**) enthielt, konnten mit CHCl_3 1,30 g (72%) gelbliches *N*-(2-Chinuclidinyl)-benzamid (**4**), Smp. $132\text{--}140^\circ$, herausgelöst werden; als unlöslicher Rückstand verblieben 240 mg (24% berechnet auf den Aminoaldehyd **6**) eines amorphen gelben Materials.

Bei raschem Aufarbeiten ergab der Rückstand, der den noch nicht völlig polykondensierten Aminoaldehyd **6** enthielt, eine stark positive TOLLENS-Reaktion. Eine saure KMnO_4 -Lösung wurde sofort entfärbt. IR.-Spektrum von frisch isoliertem Material (Smp. $70\text{--}75^\circ$): $\lambda_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} = 2,70 \mu$ (OH), $2,9\text{--}3,0 \mu$ (NH, OH assoz.), $3,67 \mu$ (CH Aldehyd), $5,81 \mu$ (CO Aldehyd). Die Elementaranalyse des polykondensierten Aminoaldehyds ergab folgende Werte:

$\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{ON}_2$ (236,36) Ber. C 71,14 H 10,24% Gef. C 70,16 H 10,52%

Das rohe *N*-(2-Chinuclidinyl)-benzamid (**4**) schmolz nach zweimaliger Kristallisation aus Chloroform bei $145\text{--}146^\circ$ (Zers.). Trübe weisse Nadeln. IR.: $\lambda_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} = 2,90 \mu$ (NH), $6,01 \mu$ (CO).

$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{ON}_2$ (230,31) Ber. C 73,01 H 7,88 N 12,17% Gef. C 72,82 H 8,13 N 11,94%

p-Toluolsulfonat von **4**: aus äquivalenten Mengen Amid und reinster *p*-Toluolsulfonsäure in Chloroform feine Prismen, Smp. $206\text{--}207^\circ$ (Zers.).

$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{N}_2\text{S}$ Ber. C 62,67 H 6,51 N 6,96 S 7,96%
(402,51) Gef. „ 62,57 „ 6,38 „ 6,80 „ 8,12%

Das Amid **4** ist im Exsiccator bei -10° monatelang haltbar. Auf einer basischen Alox-Säule tritt bereits weitgehende Zersetzung zu Benzamid und basischen Produkten ein.

Solvolyse, bei welchen das Tosylat **1** in rund fünfmal höherer Konzentration eingesetzt wurde, rochen deutlich nach Ammoniak. Beim Eindampfen des alkalisch gestellten Solvolysates konnte in der Kühlfalle Ammoniak nachgewiesen werden. Ein Blindversuch bestätigte, dass sich Benzonitril unter den solvolytischen Bedingungen nicht zersetzt.

b) In 66-proz. wässrigem Tetrahydrofuran. Zu einer Lösung von 2,0 g (5,2 mMol) Tosylat **1** in 20 ml abs. Tetrahydrofuran (über LiAlH_4 destilliert) wurden bei 40° unter Rühren langsam 10 ml Wasser von 40° getropft. Die sich trübende Lösung wurde $\frac{1}{2}$ Std. bei 40° gerührt, anschliessend das Tetrahydrofuran im Rotationsverdampfer vorsichtig bei Zimmertemperatur abdestilliert (um Verluste von Benzonitril zu vermeiden) und das resultierende trübe Produkt unter Eiskühlung mit 2 N HCl sauer gestellt. Extraktion mit Äther lieferte 175 mg (17%) durch IR.-Spektrum und Gas-Chromatogramm identifiziertes Benzonitril. Die übliche Isolierung der Basen ergab 1,36 g Rohprodukt. Aus Methylenchlorid bei -30° kristallisierten nach drei Tagen 900 mg (75%) Amid **4** vom Smp. $135-140^{\circ}$.

c) In Phenol. 0,50 g (1,3 mMol) fein gepulvertes Tosylat **1** wurde langsam unter Schütteln zu 10 g Phenol (puriss) gegeben, so dass lokale Überhitzungen beim Lösen möglichst vermieden wurden (Gelbfärbung!). Die Lösung wurde unter Stickstoff eine Stunde bei 50° gerührt, das gelbliche Reaktionsprodukt abgekühlt und mit viel abs. Äther verdünnt. In einem Kühlraum wurde das Phenol bei 0° mit 10 ml 50-proz. Kalilauge aus der ätherischen Lösung extrahiert und die wässrige Phase mit Äther nachgewaschen. Die vereinigten und über Pottasche getrockneten Ätherextrakte wurden eingedampft, das zurückbleibende gelbliche Harz (380 mg) in abs. Äther aufgenommen und über eine 17 cm lange basische Alox-Säule chromatographiert. Mit abs. Äther wurden total 85 mg eines Gemisches von Benzonitril, 2-Phenoxychinuclidin (**21**) und wenig Iminoäther (**20**) eluiert. Mit trockenem Methylenchlorid wurden danach 295 mg (74%) des reinen Iminoäthers **20** erhalten.

Das obige Gemisch wurde in eiskalter 2 N Salzsäure aufgenommen, die trübe Lösung dreimal mit Petroläther extrahiert, und nach der Reinigung dieses Extraktes über eine neutrale Alox-Säule, 24 mg (18%) reines Benzonitril erhalten. Die saure wässrige Lösung wurde baldmöglichst mit Pottasche gesättigt und mit Äther extrahiert. Die Ätherextrakte wurden über Pottasche getrocknet, eingengt und an einer basischen Alox-Säule chromatographiert. Mit abs. Äther wurden 42 mg (16%) des stark basischen 2-Phenoxychinuclidins (**21**) eluiert. Zur weiteren Reinigung wurde dieses bei $75^{\circ}/12$ Torr sublimiert. Wachartige Kristalle, Smp. $75-76^{\circ}$. UV.: $\lambda_{\text{max, nm (log \epsilon)}}^{\text{Cyclohexan}} = 191$ (4,65), 217 (3,95) breit, 264 (3,08), 270 (3,23), 277 (3,20), 295 (1,94) Schulter. Das UV.-Spektrum war praktisch mit einem Anisol-Spektrum identisch.

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{ON}$ (203,29) Ber. C 76,81 H 8,43 N 6,89% Gef. C 77,06 H 8,60 N 6,67%

Pikrat von **21**: Aus abs. Äther, Nadeln, Smp. $172-173^{\circ}$.

$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_8\text{N}_4$ (434,40) Ber. C 52,78 H 4,66 N 12,96% Gef. C 52,57 H 4,62 N 12,88%

55 mg (0,18 mMol) Iminoäther **20** wurden in wenig 2 N HCl gelöst und 2 Std. bei 40° stehen gelassen. Die trübe Lösung wurde dreimal mit Äther extrahiert, wobei 19 mg stark nach Phenol riechendes farbloses Öl erhalten wurden. Dieses wurde in Äther gelöst und das Phenol mit 2 N KOH ausgeschüttelt. Im Äther verblieben 14 mg eines Gemisches von Benzamid (26%) und Phenylbenzoat (26%), wie auf Grund des Vergleiches des IR.-Spektrums mit dem eines Vergleichsgemisches hervorging. Aus der sauren Phase liessen sich noch 16 mg (39%) N-(2-Chinuclidinyl)-benzamid (**4**) isolieren.

N-(2-Chinuclidinyl)-benzamid (**4**).— Reaktion mit Acetanhydrid. 500 mg (2,2 mMol) Amid **4** wurden in einer Ampulle unter Stickstoff in 15 ml abs. Acetanhydrid 3 Std. auf 80° erwärmt. Die Lösung wurde im Rotationsverdampfer eingedampft und das zurückbleibende rotbraune Öl mit 1,2 Äquiv. 2,4-Dinitrophenylhydrazin in äthanolischer Schwefelsäure bei Zimmertemperatur versetzt. Nach 2-stdg. Stehenlassen wurde im Rotationsverdampfer eingedampft, der Rückstand in Wasser aufgeschlämmt und das Gemisch nach Neutralisation mit NaHCO_3 mit Chloroform dreimal extrahiert. Der über Na_2SO_4 getrocknete und eingedampfte Extrakt hinterliess 400 mg Rohprodukt, welches an einer Kieselgel-Säule chromatographiert wurde. Mit Chloroform wurden 71 mg (9,2%) dünnstichchromatographisch einheitliches 2,4-Dinitrophenylhydrazon des (N-Acetyl-4-piperidyl)-

acetaldehyds (**19**) eluiert, ferner 219 mg (82%) *Benzamid*. Das Derivat von **19** kristallisierte aus Methylenchlorid in gelben Prismen, Smp. 177–178°.

$C_{15}H_{19}O_5N_5$ (349,35) Ber. C 51,57 H 5,48 N 20,05% Gef. C 51,72 H 5,74 N 19,97%

Pyrolyse von 4. 51 mg (0,22 mMol) des Amids **4** wurden unter Stickstoff bei 0,02 Torr und 160° eine Stunde im Sublimationsapparat pyrolysiert. Dabei sublimierten 17 mg (54%) reines *Benzamid*, Smp. 126–128° (Lit.: 128°).

Hydrolyse von 4 in konz. HCl. 60 mg (0,26 mMol) reines Amid **4** (Smp. 140°) wurden eine Std. in 5 ml konz. HCl stehengelassen. Die farblose Lösung wurde verdünnt und dreimal mit je 3 ml Methylenchlorid extrahiert. Aus den Extrakten wurden 32 mg (100%) *Benzamid* isoliert. Die saure wässrige Phase wurde mit 50-proz. KOH alkalisch gestellt und sechsmal mit je 5 ml Methylenchlorid extrahiert. Die übliche Aufarbeitung lieferte 28 mg (85%, berechnet für den *Aminoaldehyd* **6**) eines weissen amorphen Materials, welches sich oberhalb 200° zersetzte.

Umlagerung von [Bicyclo[2.2.2]octyl-(2)]-phenyl-ketoxim-tosylat (7) in wässrigem Tetrahydrofuran. – 2,0 g (5,2 mMol) Tosylat **7** wurden in 50 ml 66-proz. Tetrahydrofuran unter Zusatz von 210 mg (5,2 mMol) NaOH eine Stunde auf 40° erwärmt. Einengen und Ausäthern lieferten 1,17 g (98%) *N*-[Bicyclo[2.2.2]octyl-(2)]-benzamid (**12**). Aus Benzol feine Nadeln, Smp. 177–178° (Lit. [12]: 178–179°). Benzonitril konnte nicht nachgewiesen werden.

Kinetische Messungen. – Die RG-Konstanten wurden nach der beschriebenen konduktometrischen Methode [4] bestimmt und ausgewertet. Das 80-Vol./Vol.-proz. Äthanol wurde durch Mischen von 1000 g «super-dry» Äthanol [21] und 317,5 g doppelt dest. Wasser bereitet, die Dichte war $d_{22}^{22} = 0,85377$.

SUMMARY

The reaction of (2-quinuclidinyl) phenyl ketoxime tosylate (**1**) in aqueous ethanol or tetrahydrofuran yields 10 to 20% of benzonitrile and 4-piperidyl-acetaldehyde (**6**), the tautomer of 2-quinuclidinol (**5**), besides *N*-(2-quinuclidinyl)-benzamide (**4**). In phenol some 2-phenoxyquinuclidin (**21**) and benzonitrile are obtained besides phenyl *N*-(2-quinuclidinyl)-benzimidate (**20**). Furthermore, the α -aminoketoximetosylate **1** reacts 2 to 4 times as fast as the homomorphous (bicyclo[2.2.2]-2-octyl) phenyl ketoxime tosylate (**7**). By contrast the latter undergoes quantitative BECKMANN rearrangement to the amide **12**.

It is concluded that the α -aminoketoximetosylate **1** undergoes fragmentation to benzonitrile and 2-quinuclidinyl cation (**2**), the precursor of 2-phenoxyquinuclidine (**21**) and of the 2-quinuclidinol tautomer (**6**). Concomitant formation of *N*-(2-quinuclidinyl)-benzamide (**4**) is ascribed to recombination of the 2-quinuclidinyl cation with benzonitrile.

These results indicate that the 2-quinuclidinyl cation (**2**) is somewhat more stable than the bicyclo[2.2.2]-2-octyl cation (**25**) and that there must be delocalisation of positive charge on to the bridgehead nitrogen atom. BREDT's rule is therefore not strictly applicable to unstable reaction intermediates.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Vgl. ALEXANDER SIEBER, *Chimia* **19**, 178 (1965).
- [2] I. Teil: H. P. FISCHER, C. A. GROB & E. RENK, *Helv.* **45**, 2539 (1962).
- [3] II. Teil: H. P. FISCHER & C. A. GROB, *Helv.* **46**, 936 (1963).
- [4] III. Teil: C. A. GROB, H. P. FISCHER, H. LINK & E. RENK, *Helv.* **46**, 1190 (1963).
- [5] IV. Teil: C. A. GROB & A. SIEBER, *Helv.* **50**, 2520 (1967).
- [6] F. S. FAWCETT, *Chem. Reviews* **47**, 219 (1950); B. M. WEPSTER, in W. KLYNE & P. B. D. DE LA MARE, «Progress in Stereochemistry», Part. II, Butterworths, London 1958, S. 99.
- [7] C. A. GROB, H. P. FISCHER, W. RAUDENBUSCH & J. ZERGENYI, *Helv.* **47**, 1003 (1964)

- [8] Vgl. z.B. M.F. VERTHLETT, B.F. LAMBERT & W.J. TAYLOR, J. Amer. chem. Soc. *86*, 729 (1964).
 - [9] V. BRASCHLER, C.A. GROB & A. KAISER, Helv. *46*, 2646 (1963).
 - [10] H.P. FISCHER & C.A. GROB, Helv. *45*, 2528 (1962).
 - [11] K. ALDER, K. HEIMBACH & R. REUBKE, Chem. Ber. *91*, 1516 (1958).
 - [12] R. SEKA & O. TRAMPOSCH, Ber. deutsch. chem. Ges. *75*, 1379 (1942).
 - [13] L.G. DONARUMA & W.Z. HELDT, «Organic Reactions», Vol. *11*, 1, London 1960.
 - [14] W.C. WILDMAN & D.R. SAUNDERS, J. Amer. chem. Soc. *76*, 946 (1954).
 - [15] P.A.S. SMITH in «Molecular Rearrangements», Teil I, von P. DE MAYO, Interscience, London 1963, S. 483ff.
 - [16] R. D'ARCY, C.A. GROB, T. KAFFENBERGER & V. KRASNOBAJEV, Helv. *49*, 185 (1966).
 - [17] H. PRACEJUS & E. KÖHLER, J. prakt. Chem. *280*, 367 (1959).
 - [18] P.G. GASSMANN & B.L. FOX, J. org. Chemistry *32*, 480 (1967).
 - [19] K. ALDER, H. KRIEGER & H. WEISS, Chem. Ber. *88*, 144 (1955).
 - [20] G. KOMPPA, Ber. deutsch. chem. Ges. *68*, 1267 (1935).
 - [21] Vgl. A. VOGEL «Practical Organic Chemistry», 3. Aufl., London 1956, S. 167.
-

Curriculum vitae

Als Sohn des Dr. Wilhelm Sieber, Chemiker, und der Vera Sieber geb. Schilling von Cannstatt wurde ich, ALEXANDER ADOLF FRIEDRICH SIEBER, am 18. Februar 1935 in Basel geboren. Von 1942 bis 1946 besuchte ich die Primarschule in Riehen und anschliessend das Realgymnasium in Basel, wo ich 1954 die Maturitätsprüfung Typus B bestand.

Im Sommersemester 1954 immatrikulierte ich mich an der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel und begann das Chemie-Studium. Das Nebenfachexamen in Nationalökonomie bestand ich im November 1955, dasjenige in Physikalischer Chemie im Juni 1957 und dasjenige in Physik im Juni 1960. Die Vorexamina in anorganischer Chemie, Farbenchemie und organischer Chemie legte ich im Januar 1957, im April 1959 und im März 1961 ab. In der Zeit vom Dezember 1958 bis Januar 1960 arbeitete ich als Assistent im Spektrallabor der Anstalt für Organische Chemie. Im April 1961 begann ich die Doktorarbeit unter der Leitung von Herrn Professor Dr. C. A. Grob.

Während meines Studiums habe ich 700 Tage Militärdienst geleistet. Im Sommersemester 1957, Sommersemester 1960 und Wintersemester 1960/61 war ich vom Besuch der Vorlesungen dispensiert.

Meine Ausbildung verdanke ich den folgenden Herren Professoren und Dozenten: E. Baldinger, P. Bärtschi, E. Batschelet, M. Brenner, T. Brogle†, P. Buchner, G. Colon, H. Dahn, P. Diehl, H. Erlenmeyer†, A. Ernst, S. Fallab, J. O. Fleckenstein, C. A. Grob, F. Grün, P. Huber, K. Jaspers, W. Kuhn†, H. Labhart, A. Marxer, E. Miescher, J. Niehans, T. Reichstein, E. Salin, P. Schmid, Ch. Tamm, V. F. Wagner†, M. Weber, R. Wizinger.

